

LE SYNDROME DE BARDET-BIEDL EN OPHTALMOLOGIE

Dr Bernard PUECH bpuech@nordnet.fr
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE FRANCE

MIM NUMBER OMIM 209900, 209901, 600374, 602290, 603650, 604896, 606151, 607590, 607968, 608132, 608845, 609883, 609884, 610142, 610148, 610162, 610683, 613580, 613524

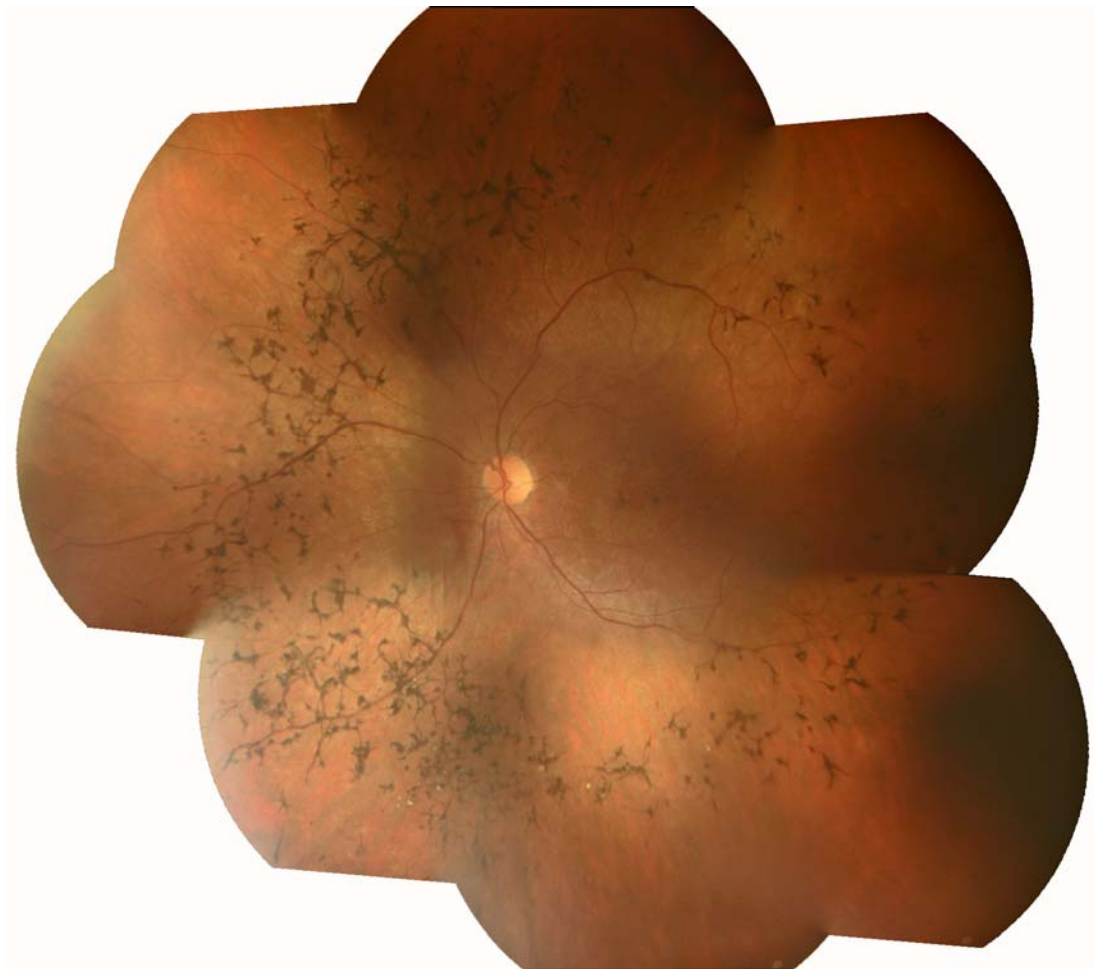


Fig. 1 : Rétinopathie de type « cônes-bâtonnets ou cone-rod » du syndrome de Bardet Biedl en phase évoluée. L'affection est liée au locus BBS1 avec la présence de la variation nucléotidique c.[1169T>G]+[217T>G] responsable de deux mutations délétères à l'état hétérozygote (p.M390R et p.G73X). Le patient a 18 ans, son l'affection a commencé avant 10 ans (fond d'œil à l'âge de 11 ans visible en fig.15). Ses parents ne sont pas consanguins et il est le seul atteint dans sa famille. On observe une anomalie d'angulation des cubitus, une brachydactylie avec doigts boudinés et une petite clinodactylie au niveau du Vème doigt. Une cicatrice est présente sur la main gauche entre le pouce et l'index, elle est secondaire à une syndactylie opérée dans l'enfance. Le patient présente une surcharge pondérale et a été opéré dans la première enfance d'un mégacôlon congénital. L'acuité visuelle est inférieure à 1/20^{ème} de chaque œil. La macula est le siège d'un large remaniement atrophique et pigmenté et de nombreuses pigmentations ostéoblastiques, accompagnées de quelques fines ponctuations blanchâtres, forment une couronne périphérique tout en respectant une bande de 10 à 15° en extrême périphérie. Le champ visuel central est le siège d'une hyposensibilité profonde et diffuse de 30° de part et d'autre du point de fixation. Les réponses à l'ERG sont non enregistrables.

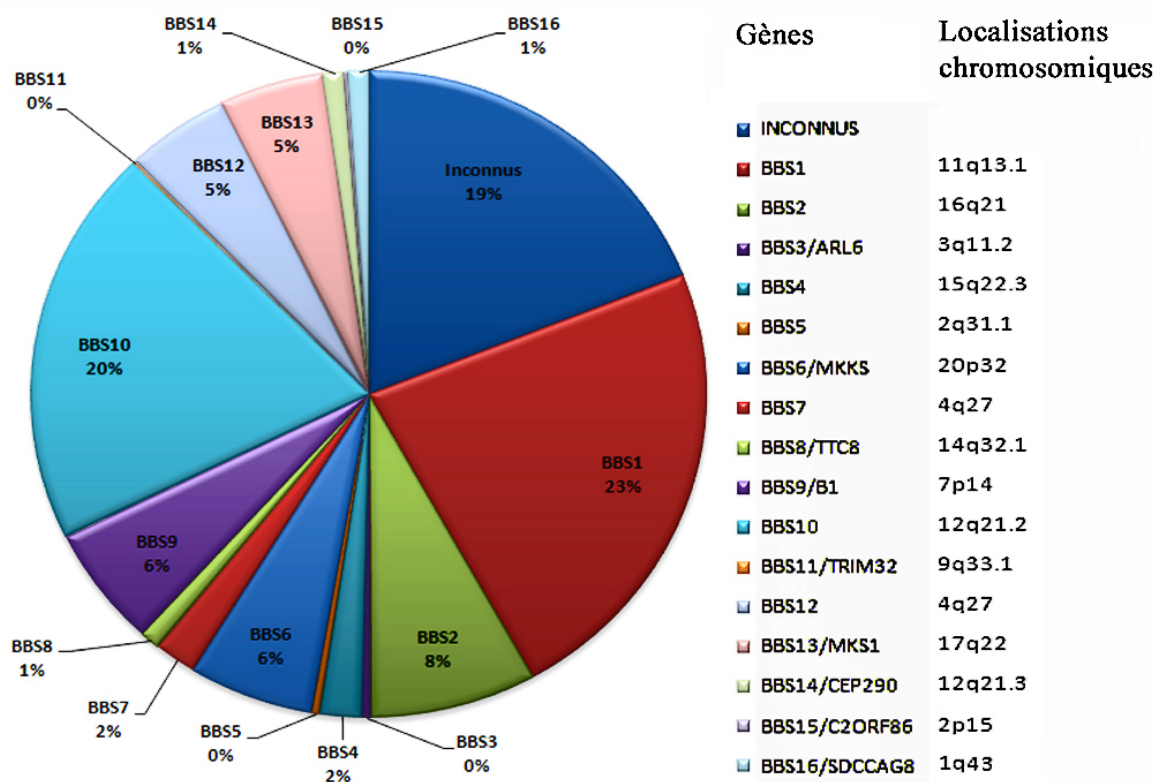


Fig. 2: Hétérogénéité du Bardet Biedl. Les gènes et leurs localisations chromosomiques dans le syndrome de Bardet-Biedl ^{16, 24}.

Synonymes: Maladie de Bardet Biedl, hexadactylie post-axiale et dystrophie des cônes, syndrome de Laurence-Moon, BBS, BBS1, BBS2, BBS3/ARL6, BBS4, BBS5, BBS6/MKKS, BBS7, BBS8/TTC8, BBS9/PTHB1, BBS10, BBS11/TRIM32, BBS12, BBS13/MKS1, BBS14/CEP290, BBS15/WDPC, BBS16/SDCCAG8.

1 Généralités

Le syndrome de Bardet Biedl (BBS) est une ciliopathie avec atteinte multiviscérale, il est principalement caractérisé par une polydactylie post axiale, une rétinite pigmentaire, un retard mental, une surcharge pondérale, des anomalies rénales et un hypogénitalisme.

C'est en 1920, dans le cadre de sa thèse de médecine que Bardet, décrit la maladie et celle-ci est à nouveau décrite par Biedl deux ans plus tard ^{2, 6}. Le syndrome autosomique récessif décrit comprend alors: obésité, dystrophie rétinienne, polydactylie, hypogénitalisme et atteinte cognitive avec difficultés à l'apprentissage. Un syndrome très proche, sans la polydactylie, a déjà été décrit en 1866 par Laurence et Moon. Il comprend : la rétinoopathie pigmentaire, le retard mental, l'hypogonadisme et la paraplégie spastique ¹⁰. La polydactylie du BBS n'est cependant présente que dans les 2/3 des cas. Solis Cohen et Weiss en 1925 suggèrent donc de réunir le syndrome de Laurence-Moon et le syndrome de Bardet-Biedl mais Schatchat et Maumenee en 1982 revoyant la nosographie de ces syndromes conseillent à nouveau de les séparer ^{21, 22}. Moore en 2005, sur la base de 46 patients appartenant à 26 familles de Terre-Neuve, conclut que l'on ne peut toujours pas nettement séparer la maladie de Bardet-Biedl du syndrome de Laurence Moon puisque certains de ses patients avec syndrome de Laurence Moon ont des mutations sur les gènes BBS6/MKKS (gène commun aux deux affections) ¹¹. Le syndrome de Laurence-Moon fait donc partie du syndrome de Bardet-Biedl. Seize gènes sont actuellement identifiés (fig.2). La multiplicité de ces gènes ne permet pas de dégager une corrélation génotype-phénotype précise ¹¹. Le gène BBS 1 est le plus fréquent et représente à lui seul 23% des patients, juste après, le gène BBS10 qui représente un peu moins de 20%.

Ces deux gènes représentent donc 43% des BBS. Il existe encore un peu moins de 20% des cas où le gène muté n'est pas identifié (fig.2). La complexité de la transmission génétique est remarquable puisqu'en plus des multiples gènes possibles avec transmission autosomique récessive, l'hérédité peut être triallélique; c'est-à-dire qu'un premier gène est porteur de deux allèles mutés et qu'un second gène, muté sur un seul allèle, intervient et fait que la maladie s'exprime¹⁴. Autres cas également possible dans le triallélisme, le premier gène porteur de deux allèles mutés exprime la maladie mais un deuxième autre gène muté sur un seul des ses deux allèles (le troisième allèle) aggrave l'expression de la maladie.

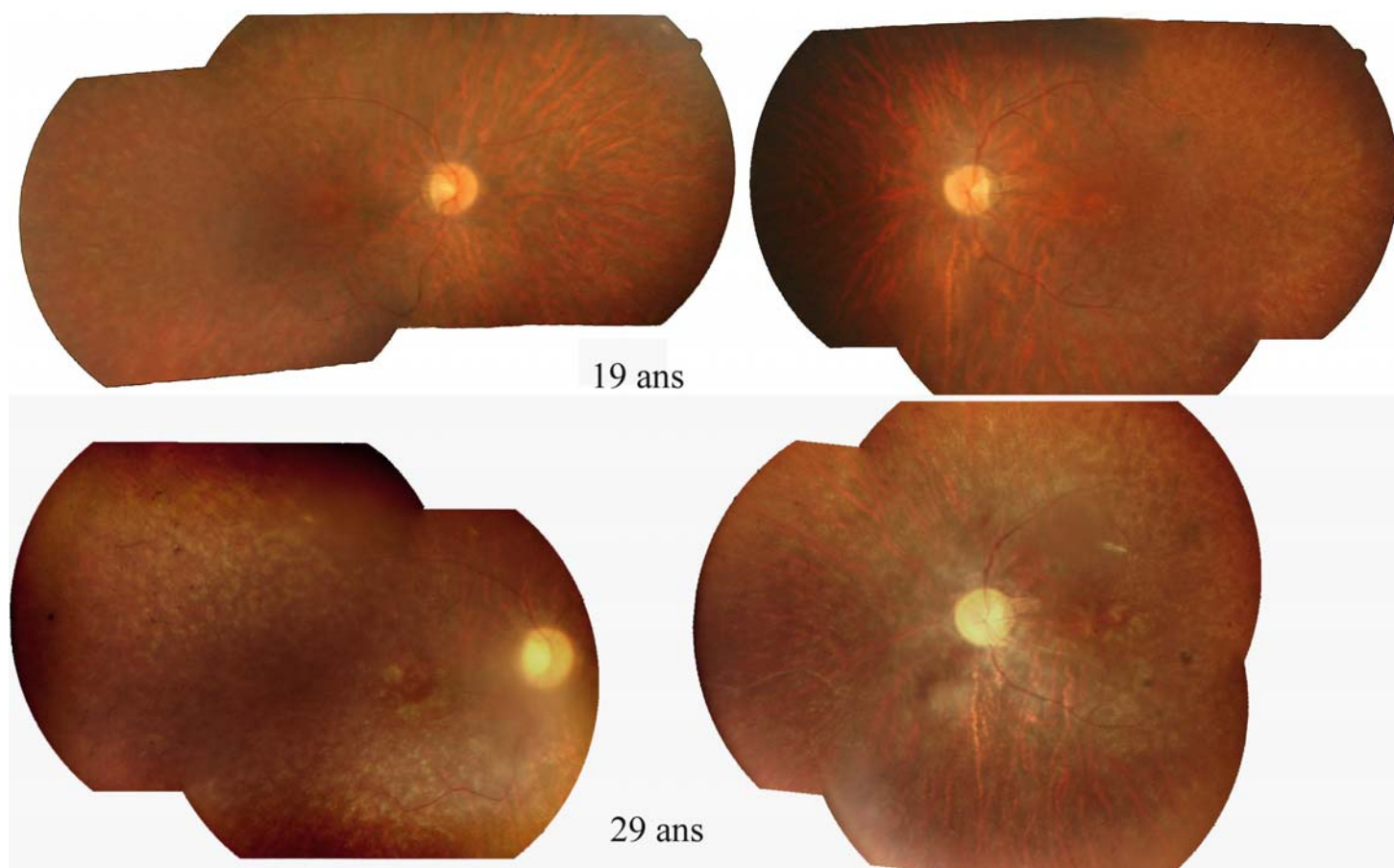


Fig. 3 : Evolution sur 10 ans de la rétinopathie « cônes-bâtonnets » du syndrome de Bardet-Biedl avec atrophie du pôle postérieur et apparition de pigmentation. La patiente présente un syndrome de Bardet Biedl dépisté dès l'âge de 6 ans par une hexadactylie et une surcharge pondérale. Il existe également une atteinte cognitive, une cardiomyopathie hypertrophique, de l'asthme, une insuffisance rénale, une hypothyroïdie et un hypogonadisme. L'acuité à 6 ans est alors à 4/10^{ème} OD et 5/10^{ème} OG (fig. 4). Son ERG a des réponses non enregistrables à partir de l'âge de 11 ans (fig.4). Le fond d'œil à l'âge de 19 ans apparaît simplement pauci pigmenté avec des vaisseaux rétrécis et un remaniement maculaire; mais 10 ans plus tard il est le siège de nombreuses ponctuations blanchâtres, de quelques pigments de type ostéoblastique en périphérie et d'une atrophie maculaire avec quelques pigments en amas, l'acuité est alors inférieure à 1/20^{ème} des deux yeux.

Le gène BB6 peut également être impliqué dans le syndrome de McKusik-Kaufmann et les gènes BBS13 et BBS14 peuvent également être impliqués dans un autre syndrome, le syndrome de Meckel. D'autres gènes (C2ORF86, MKS1, MKS3) sont connus pour modifier l'expression de la maladie. L'ensemble des gènes mis en cause dans le BBS codent pour des protéines impliquées dans le développement et la fonction des cils primitifs et cette altération des protéines entraîne l'altération de la fonction ciliaire de certains organes tels que l'œil et le rein. L'impact de ces protéines anormales est encore assez mystérieux puisque bien que la maladie soit autosomique récessive, les sujets hétérozygotes des familles de BBS, avec un seul

allèle muté, auraient un risque plus élevé que la population normale pour les affections rénales, le carcinome du rein, l'obésité, et l'hypertension artérielle^{5,8}.

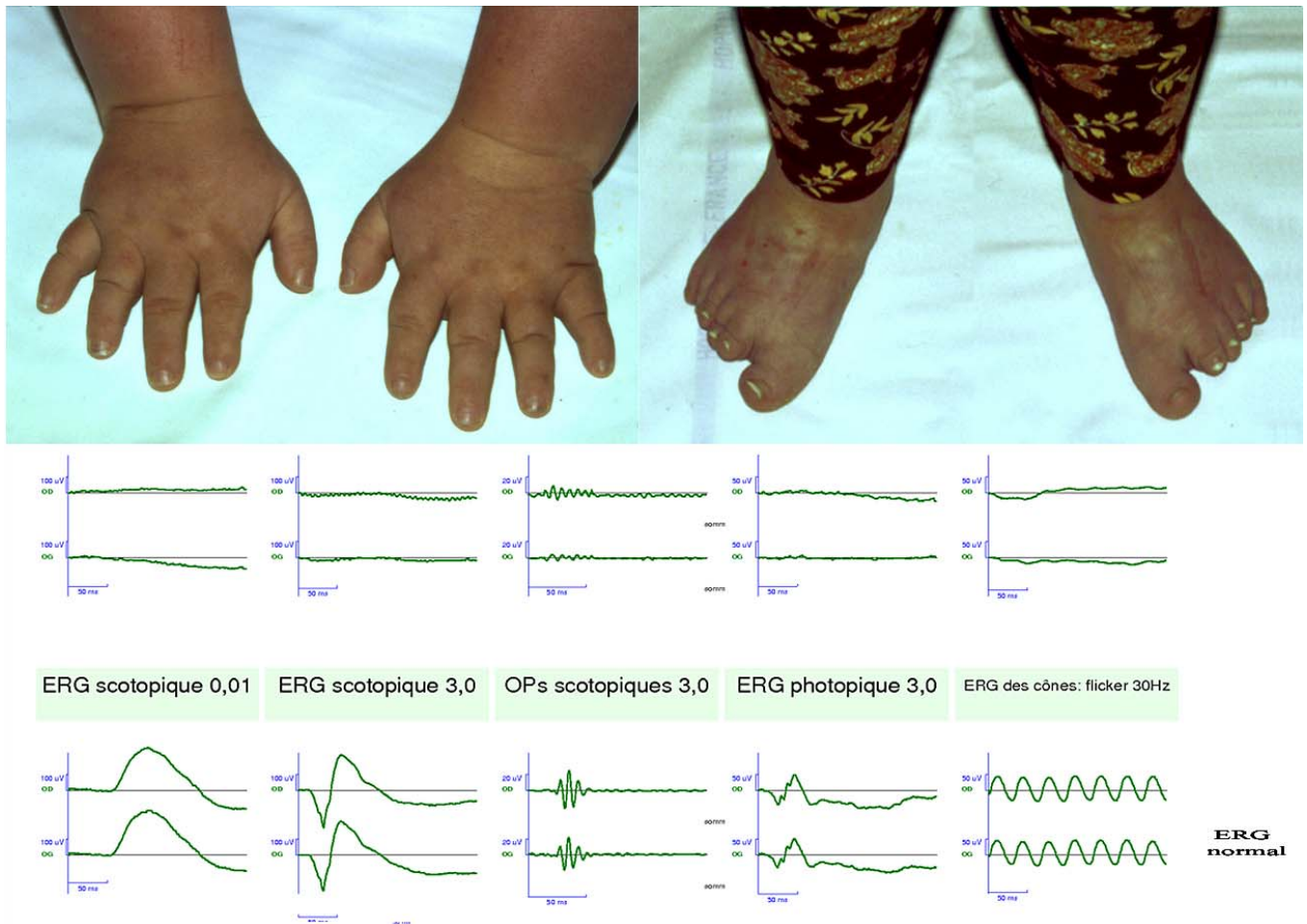


Fig. 4: Enfant de la fig. 3, à l'âge de 11 ans. Il existe une brachydactylie, des doigts boudinés et une hexadactylie aux deux pieds. L'ERG est déjà très altéré.

La fréquence du syndrome de Bardet-Biedl est estimée à 1/108.000 en Europe de l'Ouest et 1/125 000 au Royaume-Uni, mais cette fréquence peut être bien plus élevée dans les populations endogames comme celles de Terre-Neuve au Canada ou celles des Bédouins au Moyen-Orient^{1, 3, 13, 18, 20}.

2 Aspect clinique :

2.1. La polydactylie post axiale, principale caractéristique externe de la maladie, peut être observée en échographie avant la naissance ou à la naissance mais ce signe n'est pas toujours présent et n'est pas spécifique de la maladie. En effet, la polydactylie post-axiale isolée, assez fréquente dans la population noire (1%), est loin d'être rarissime; elle peut être observée de façon isolée dans toutes les populations; sa transmission est alors le plus souvent dominante, de plus on sait qu'il existe plus de 130 autres syndromes pouvant être associés à une polydactylie¹⁷. Dans le BBS, il peut s'agir d'une véritable polydactylie présente aux mains et aux pieds, mais le plus souvent on ne la retrouve pas aux quatre membres, elle peut être partielle avec un appendice sur le bord externe des mains ou des pieds ou complète (fig.4, 5 et 6).

Parfois lors de l'examen l'appendice a été enlevé et il ne reste qu'une cicatrice qui peut apparaître ponctiforme ou linéaire.



Fig. 5: Anomalies à minima des extrémités au niveau des mains. Patiente de la fig. 14 et 17. L'affection est liée au locus BBS1 avec la présence de la variation nucléotidique c.[1169T>G]+[1169T>G] responsable de la modification protéique p.[Met390Arg]+[Met390Arg]. Le diagnostic de l'affection ophtalmologique s'est fait pour cette patiente à l'âge de 10 ans par la découverte d'une maculopathie avec une vision à 4 ou 5/10^{ème} de chaque oeil, le frère présente également la même affection et les parents sont non consanguins. Au niveau des mains on trouve un simple bourgeon correspondant à une amorce d'hexadactylie visible à la racine du 5^{ème} doigt. Au niveau des pieds l'hexadactylie a été opérée.

En dehors ou avec la polydactylie, il peut exister une brachydactylie, une syndactylie des 2^{ème} et 3^{ème} doigts et une clinodactylie du 5^{ème} doigt (fig.4 et 5). C'est au total 95% des patients qui sont concernés si l'on considère toutes les anomalies même mineures des extrémités des membres. La dystrophie rétinienne mixte est constante mais elle n'est pas dépistée immédiatement et il existe des formes plus ou moins sévères et précoces. Elle n'est découverte, le plus souvent, qu'après quelques années d'évolution et c'est en général vers l'âge de six ans que l'héméralopie, la photophobie et la baisse de vision centrale sont constatées. La dystrophie est de type « cônes-bâtonnets », l'atteinte est maculaire et secondairement ou simultanément périphérique. Il existe cependant des formes « bâtonnets-cônes où l'altération est tellement précoce et sévère que l'on ne sait si c'est les cônes ou les bâtonnets qui sont les premiers altérés. La maladie s'exprime donc le plus souvent comme une dystrophie « cônes-bâtonnets » ou comme une dystrophie des cônes. La première description de la forme « a minima » a été faite par Borssoti en 1939⁷ sous le nom de dégénérescence maculaire et polydactylie ou de syndrome frustre de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Quoi qu'il en soit, l'ERG, le champ visuel et la vision des couleurs sont altérés dans la quasi-totalité des maladies de Bardet-Biedl et très précocement.



Fig. 6 : Anomalies des extrémités, atrophie rétinienne péripapillaire et maculaire, pâleur papillaire en temporal, artères filiformes et pratiquement pas de pigments en dehors de quelques ponctuations blanchâtres et de quelques mottes pigmentées en périphérie nasale. Les réponses en photopique et scotopique de l'ERG ne sont plus enregistrables.

La surcharge pondérale est présente dans plus de 70% des cas et oriente le diagnostic. Elle est précoce mais n'apparaît qu'après la première année de la vie. Elle est d'abord globale puis devient tronculaire chez l'adulte. Elle entraîne à la longue une morbidité accrue par ses complications d'intolérance au glucose par insulino-résistance, de diabète de type 2, de dyslipidémie et d'hypertension artérielle. L'atteinte rénale et l'hypogonadisme sont peu évidents chez l'enfant et font rarement partie des principaux signes d'appel. L'atteinte rénale est morphologique et fonctionnelle, elle existerait dans plus de 40% des cas et parfois jusqu'à 90% dans certaines populations isolées⁴. L'atteinte morphologique est faite de lobulation fœtale, de diverticules de kystes caliciels ou de malformation des calices et du bassin. L'atteinte histologique rénale comprend une dysplasie tissulaire et des anomalies tubulo-interstitielles pouvant entraîner une amino-acidurie et une insuffisance rénale chronique. 10 à 15% des patients sont candidats à une transplantation rénale. Les troubles fonctionnels sont progressifs et peuvent n'apparaître qu'à l'âge adulte, ils représentent la cause principale de mortalité de ce syndrome. L'hypogonadisme est présent chez 98% des garçons et se manifeste par une cryptorchidie, une infertilité avec exceptions et un micro pénis. Le déficit intellectuel touche 50% des patients et il est en général modéré. Les troubles neurologiques sont moins fréquents et se caractérisent par une ataxie et une marche anormale chez 30 à 40% des malades. Il existe une hypotonie de la face qui donne parfois un aspect amimique et figé. D'autres anomalies méritent d'être recherchées: le palais ogival (88%), la surdité de transmission ou mixte (24%), les malformations cardiaques (25-40%), l'anosmie et la maladie de Hirschprung⁴.

2.2. La rétinopathie n'apparaît pas immédiatement et le fond d'œil chez le nourrisson est souvent considéré comme normal. Lorsque l'on effectue celui-ci avant un ou deux ans il n'y a pas de remaniement maculaire et pas de pigmentation périphérique anormale. La rétinopathie peut être plus ou moins sévère et selon son expression on la classe en deux types: le premier, le plus rare et le plus sévère (1 ou 2% des cas), correspond à une dystrophie mixte de type « bâtonnets-cônes »; le second, le plus fréquent, correspond cliniquement à une dystrophie « cônes-bâtonnets » ou exceptionnellement à une dystrophie lente des cônes.

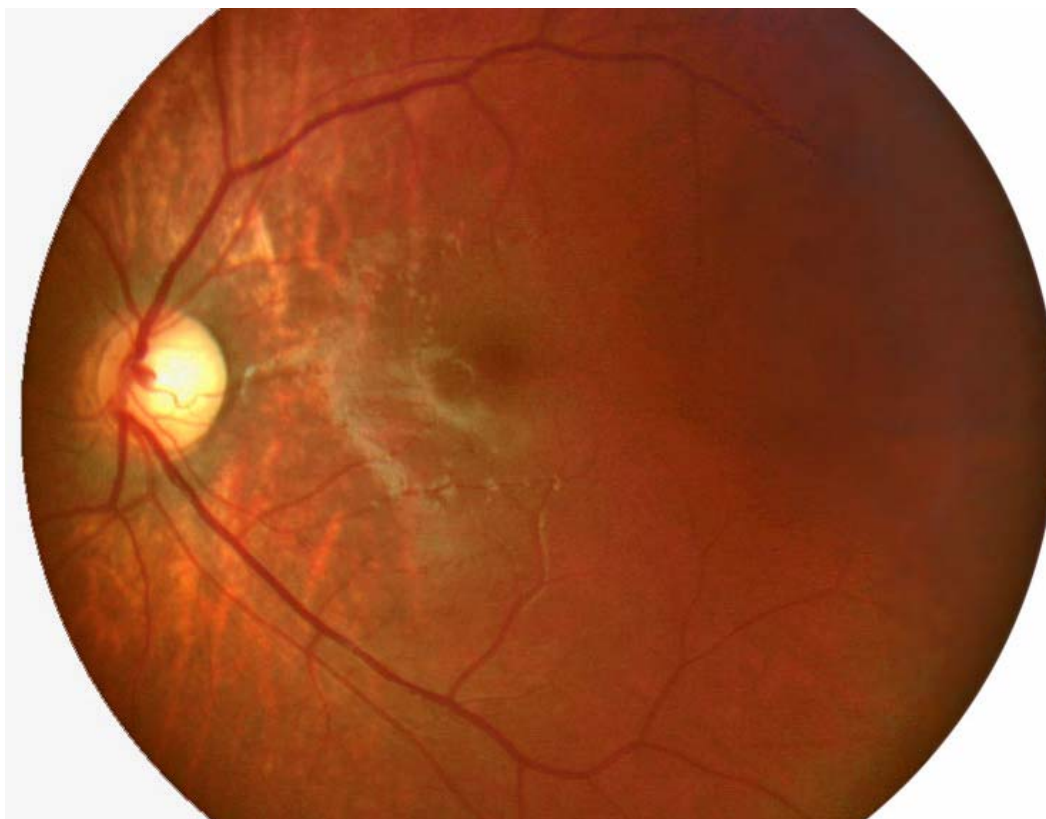


Fig. 7 : Enfant de 13 mois avec hexadactylie, opérée aux mains et aux pieds, faisant partie d'une fratrie avec maladie de Bardet-Biedl. La macula semble normale, la papille est un peu trop pâle en temporal, les vaisseaux sont rigides et trop fins. L'ERG est très altéré en photopique comme en scotopique.

2.3. La rétinopathie la plus bénigne se présente comme une dystrophie des cônes lente, et semble devoir être considérée comme une forme fruste de syndrome de Bardet-Biedl ⁷. Elle est de découverte assez tardive puisque c'est en général vers l'âge de 10 ans que le patient hexadactylique et photophobe, consulte pour une baisse d'acuité visuelle. Cette baisse d'acuité est lente et progressive et chute en 4 ou 5 ans à 1 ou 2/10^{ème} de loin alors que la vision de près se maintient souvent à Parinaud 2. Le fond d'œil est à peine remanié, la macula peut prendre un aspect granité avec absence de reflet fovéolaire, la papille et les vaisseaux du pôle postérieur apparaissent normaux et la périphérie est également normale (fig. 8, 9, 10, 11). L'ERG n'est au début diminué qu'en photopique, il peut être également négatif et les réponses scotopiques paraissent normales ou très peu altérées (fig. 11). L'évolution est lente et la vision centrale reste fonctionnelle pendant plusieurs décennies.

2.4. La rétinopathie de type « cônes-bâtonnets », constitue la forme classique, et de loin la plus habituelle de la maladie. Sévère et rapidement évolutive, elle peut être présente dès la première année de la vie avec comme témoin un ERG dégradé très précocement en photopique et en scotopique. A ce stade, le fond d'œil semble peu altéré mais on trouve une pâleur papillaire et des vaisseaux rétinien rétrécis (fig.7). La souffrance maculaire apparaît et assez rapidement et l'acuité visuelle centrale se dégrade.

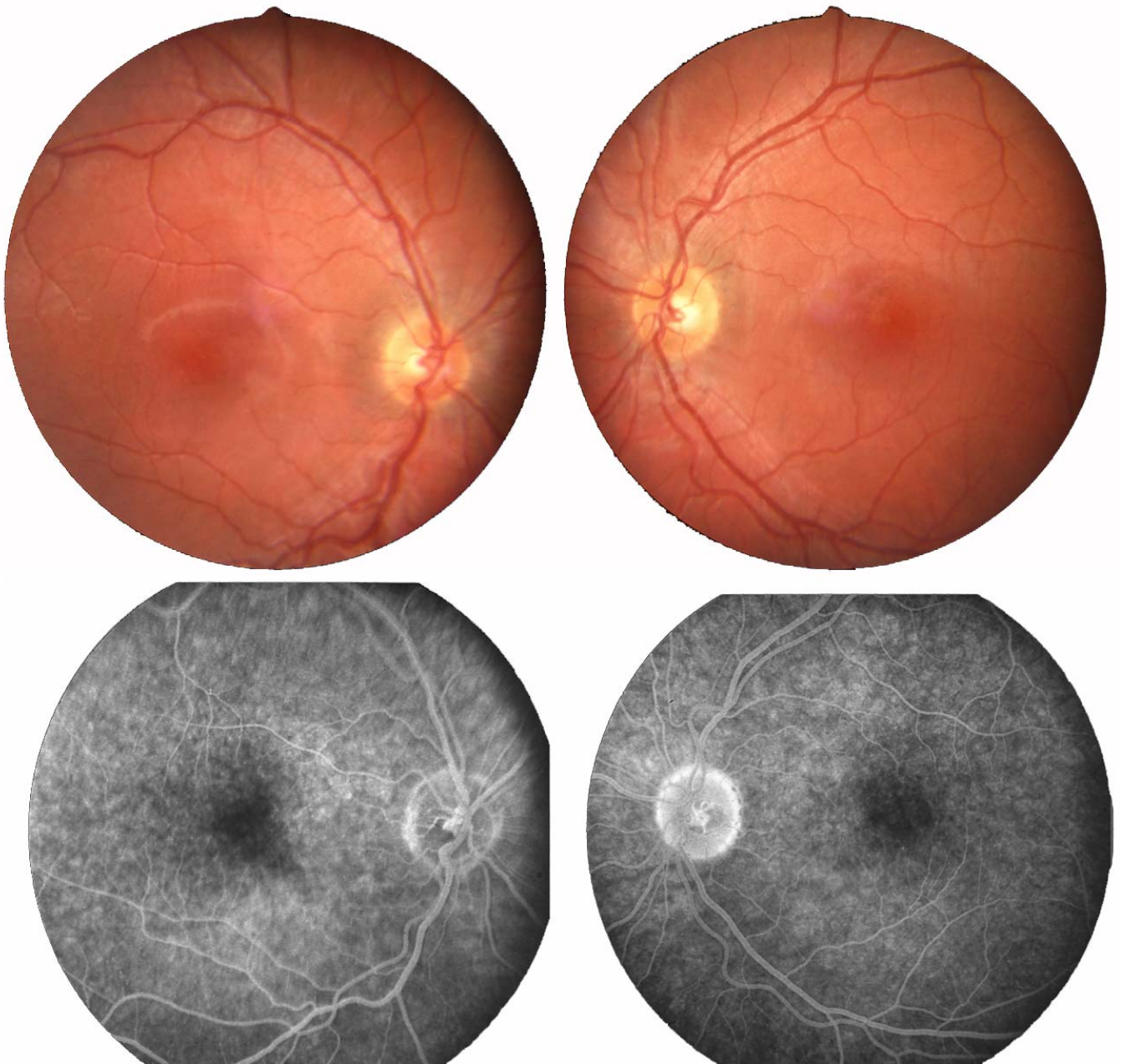


Fig. 8 : Dystrophie des cônes du syndrome de Bardet-Biedl. Patient suivi depuis l'âge de 8 ans, ici à l'âge de 13 ans, la vision est de 2,5/10^{ème} ODG et P2 de près. L'ERG est altéré en scotopique et normal en photopique, il est hétérozygote composite avec deux mutations au niveau du gène BBS6. On note dans ses antécédents une communication inter-auriculaire, une hexadactylie post axiale bilatérale des orteils et minime de la main gauche associées à une hydronéphrose (néphrectomie droite suite à une pathologie infectieuse à l'âge de 2 mois) et à une surcharge pondérale modérée. Le fond d'œil semble normal en dehors de la perte du reflet fovéolaire, les vaisseaux sont normaux, la papille est de coloration normale. En angiographie on observe un aspect un peu poivre et sel rétinien et une dépigmentation relative de l'aire maculaire.

On apprend classiquement, que l'ERG serait normal jusqu'à l'âge de 5 ans ⁴ mais en réalité l'ERG peut être anormal avant deux ans. Les pigmentations de type ostéoblastique apparaissent secondairement en 5 à 10 ans d'abord en extrême périphérie puis au pôle postérieur. La papille prend un aspect cireux et la macula est le siège d'une atrophie géographique aux bords plus ou moins festonnés (fig.1, 17). Les artères filiformes sont parfois même déshabitées et prennent un aspect de cordons blanchâtres (fig. 3, 14, 17). Pour certains auteurs, la maculopathie peut apparaître plus rapidement pour certaines mutations en particulier pour le gène BBS1 ¹².

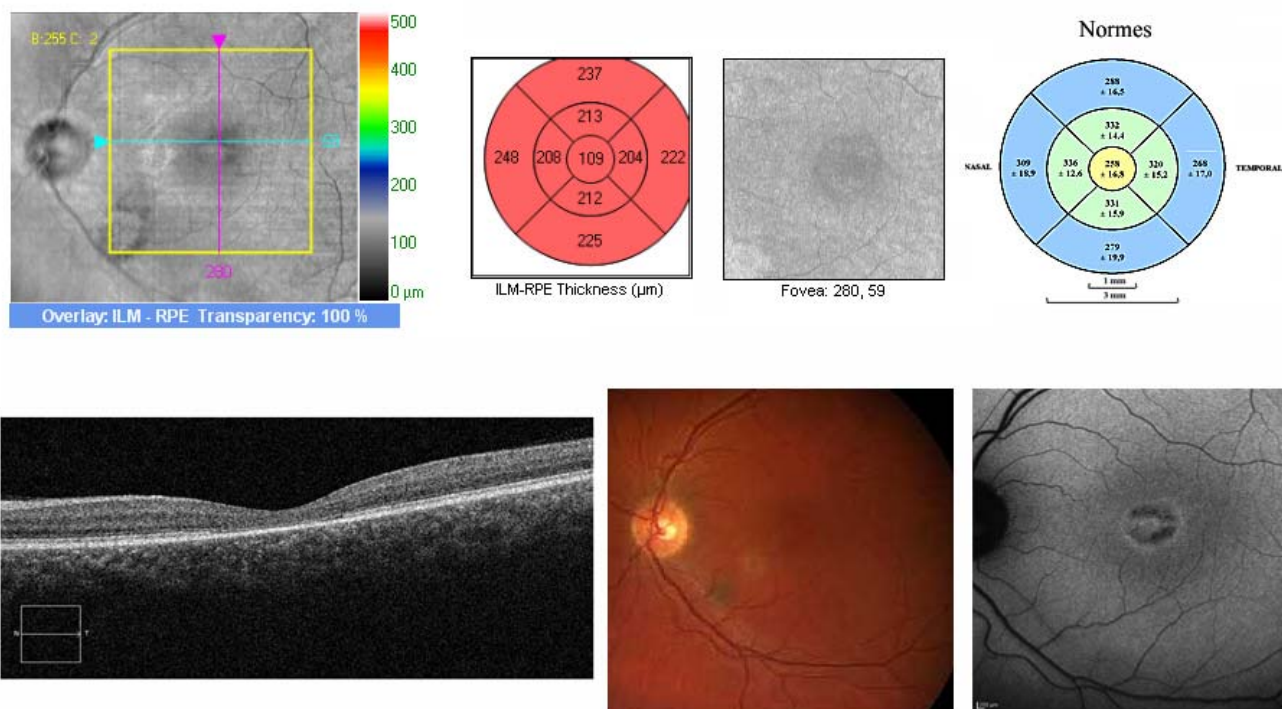


Fig. 9 : Patient de la fig. 8. A l'âge de 35 ans la vision est encore de 1/10^{ème} à droite et 2/10^{ème} à gauche avec de près P4 ODG. Le champ visuel montre un déficit central relatif avec un isoptère périphérique normal. A l'ERG les réponses en scotopique 0,01 et 3.0 sont d'amplitude normale alors qu'en photopique 3.0 et aux Flickers 3.0 on note une nette diminution de l'amplitude des réponses. La macula est discrètement remaniée et la couche des cellules visuelles au niveau fovéolaire a disparu à l'OCT. En autofluorescence la lésion a l'aspect typique des dystrophies des cônes avec un liseré hyperfluorescent entourant la foveola.

2.5. D'autres altérations oculaires non spécifiques au BBS peuvent être observées comme la myopie (fréquente dans les rétinopathies pigmentaires), l'astigmatisme, le nystagmus (le plus souvent secondaire à l'amblyopie profonde), le strabisme et la cataracte sous capsulaire postérieure d'apparition précoce et secondaire à la dystrophie rétinienne.

3 Examens complémentaires indispensables :

3.1. Autofluorescence

On retrouve, comme dans la plupart des rétinites pigmentaires non syndromiques, l'anneau hyperfluorescent périmaculaire qui correspond à la souffrance du pôle postérieur et de la macula. L'aire maculaire est également modifiée avec perte de la zone sombre fovéolaire (fig.12). Dans les formes de début ou « a minima », on retrouve l'anneau d'hyperfluorescence entourant la macula observé dans les dystrophies des cônes ou dans les dystrophies cônes-bâtonnets (fig. 9 et 11).

3.2. OCT spectral

Dans la forme fruste « a minima » la couche des cellules visuelles disparaît en maculaire alors qu'elle est préservée au-delà. Pour la forme sévère au niveau maculaire, et avant l'atrophie aréolaire, il n'y a pas d'œdème maculaire cystoïde et on observe une déstructuration de la couche des cellules visuelles et les plis de la limitante interne sont d'observation fréquente (fig.13).

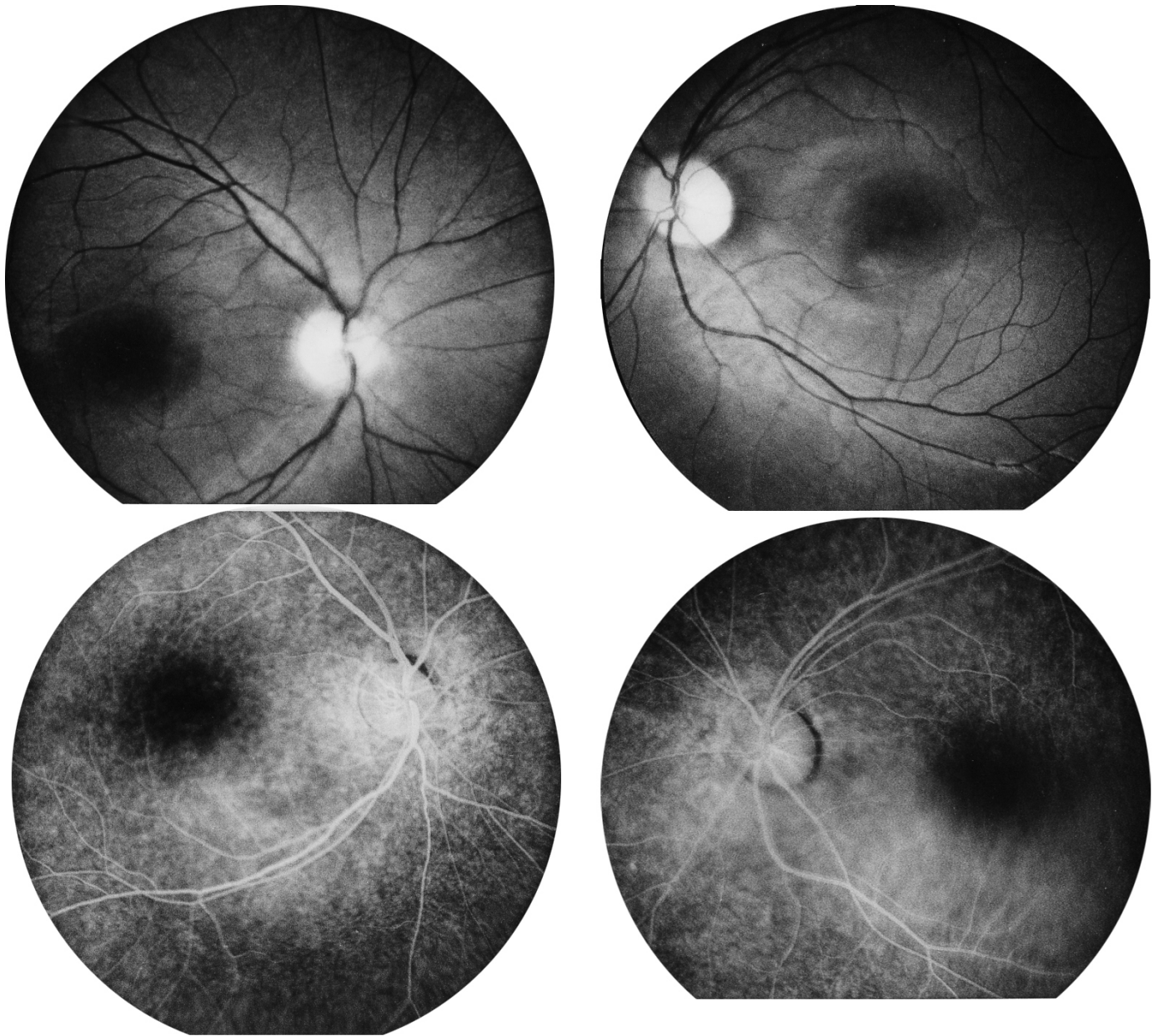


Fig. 10 : Dystrophie des cônes chez un patient présentant deux mutations dans le gène BBS10. La découverte de l'affection s'est faite à l'âge de 13 ans. Le frère aîné présente la même affection. Le patient à l'âge de 15 ans a une acuité de 2 à 3/10^{ème} ODG et P2 de près. Il existe une dyschromatopsie d'axe rouge-vert. L'ERG est altéré en photopique, et il est encore normal en scotopique. Le fond d'œil montre un léger granité maculaire et la rétine périphérique est strictement normale. L'angiographie faite à l'âge de 18 ans ne montre aucune altération maculaire et un épithélium pigmenté dans les limites de la normale.

Ultérieurement la distinction entre la couche des segments externes et la couche des segments internes n'est plus possible en raison de la disparition de la ligne de jonction des segments externes/segments interne des photorécepteurs ¹⁵.

3.3. L'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine n'est plus indiquée pour le diagnostic. L'examen montre une dépigmentation rétinienne globale, qui se traduit une hyperclarté de la rétine périphérique et une atrophie maculaire avec effet fenêtré en œil de bœuf plus ou moins évident (fig. 11 et 14). Lorsque l'atrophie maculaire est constituée, on observe au niveau de l'atrophie aréolaire les vaisseaux choroïdiens sous jacents (fig.14).

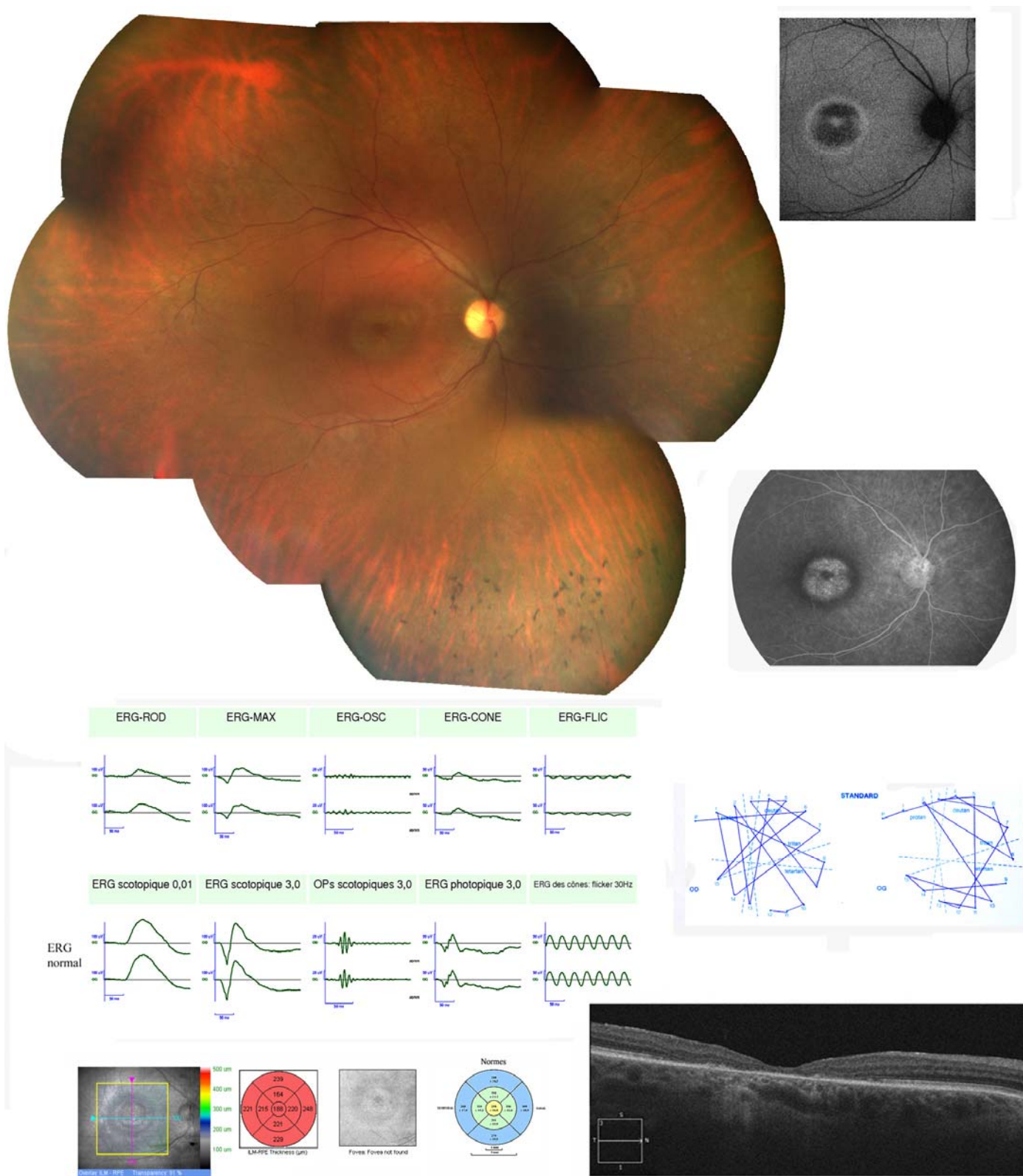


Fig. 11: Patient de la figure 10 à l'âge de 36 ans. L'acuité est de $1/10^{\text{ème}}$ ODG et P4 de près. Il existe une dyschromatopsie majeure; les réponses ERG en photopiques sont encore présentes mais très faibles et les réponses scotopiques ont une amplitude diminuée de plus de 60%. En angiographie, la macula est le siège d'une image en œil de bœuf aux bords hyperpigmentés et la région péripapillaire apparaît trop claire. En autofluorescence le centre fovéolaire est hyperfluorescent et la fovéola est entourée d'un liseré d'hyperfluorescence. A l'OCT la disparition de la couche des cellules visuelles est limitée à la région maculaire (ligne de l'interface seg.int/seg.ext.). Le frère présente le même aspect clinique.

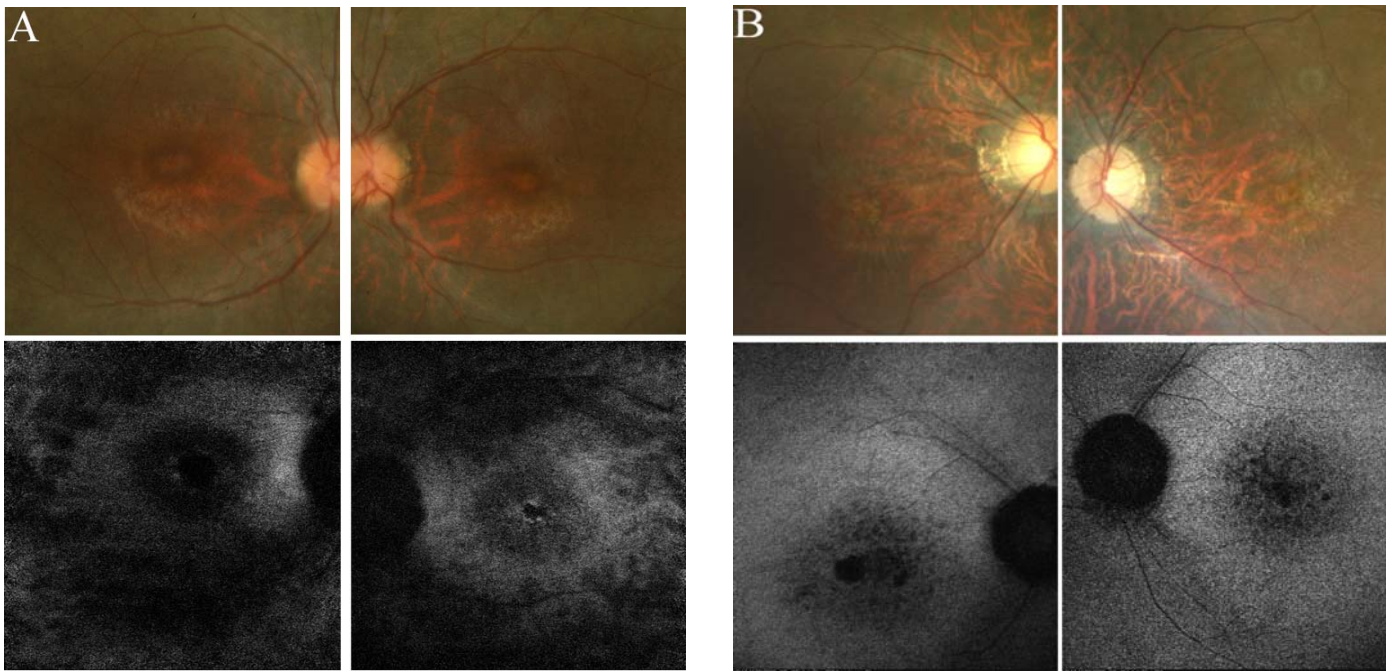


Fig. 12: Autofluorescence et maladie de Bardet-Biedl. En A, patiente de 30 ans avec parents consanguins, seule atteinte d'une fratrie de 6 enfants (BBS12). Le diagnostic de la maladie a été fait vers l'âge de 10 ans. Elle présente des anomalies des mains et des pieds (angulation anormale au niveau du 5^{ème} doigt avec la paume de la main et la plante du pied), malformation congénitale du rein droit et malformation au niveau des genoux. La surcharge pondérale est importante, le QI normal, l'acuité visuelle inférieure à 1/40^{ème} de chaque œil. Il n'y a pas de réponse à l'ERG. Au FO on trouve un remaniement maculaire atrophique avec dépigmentation globale du pôle postérieur et de nombreux pigments ostéoblastiques en mi-périphérie. En autofluorescence on distingue un halo d'hyperfluorescence périfovéolaire et un début d'atrophie aréolaire. En B, patient de 27 ans, un frère présente la même pathologie. Il existe une dystrophie rétinienne, une hexadactylie, une surcharge pondérale et un retard mental. La vision est inférieure à 1/40^{ème}. Au Heidelberg en autofluorescence: lésions hypofluorescentes fovéo-maculaires et hyperfluorescence globale encerclant l'aire maculaire.

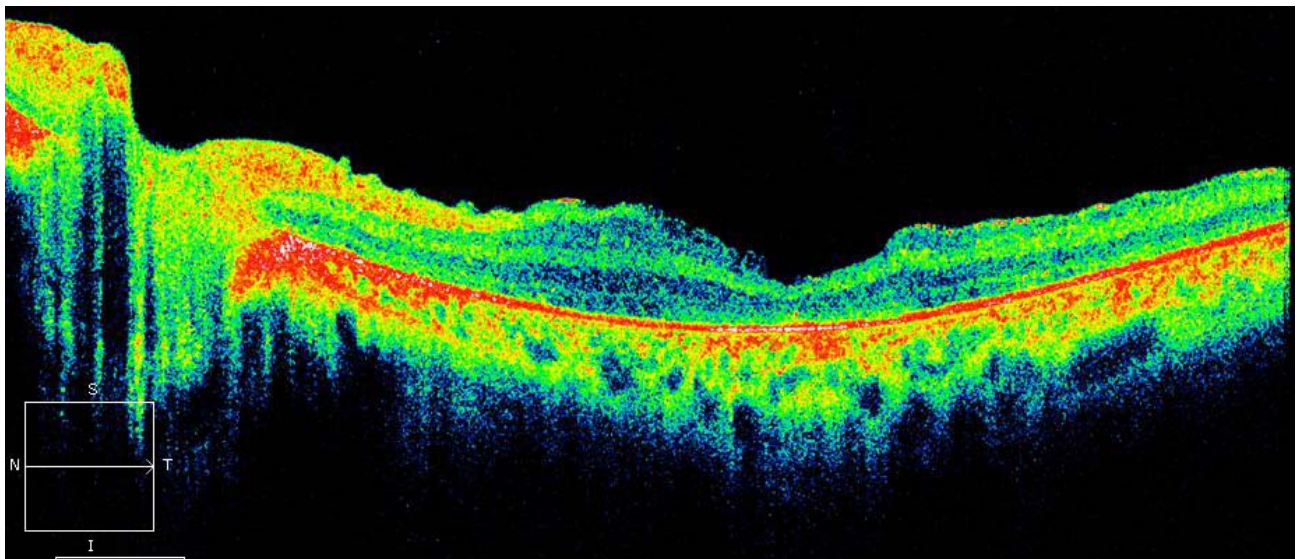


Fig. 13: Patient de la figure 12 B. La ligne des cellules visuelles n'est plus perceptible. On observe quelques dépôts adjacents à la membrane de Bruch en fovéolaire et des plis de la limitante interne.

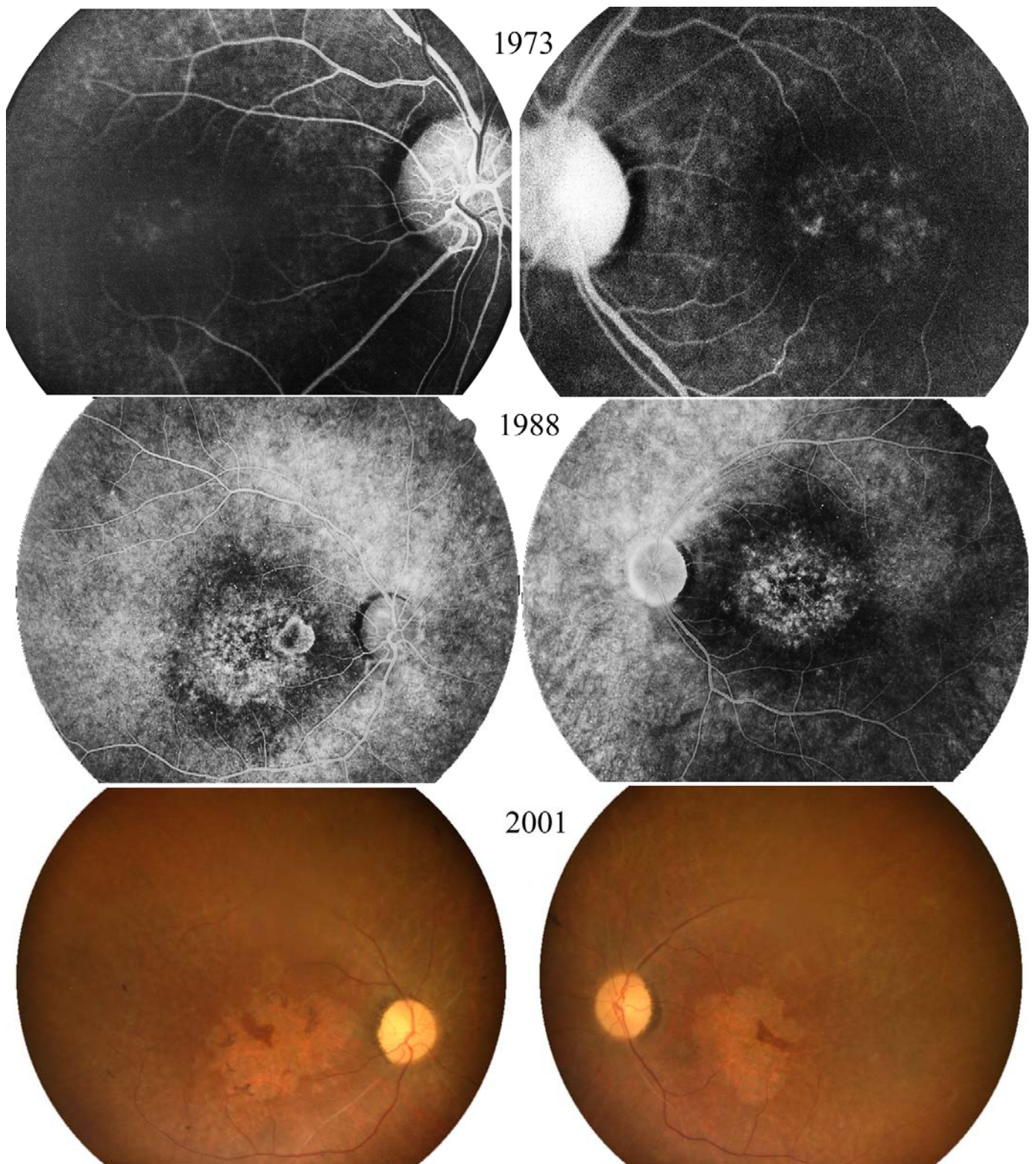


Fig. 14: Evolution de la maculopathie de la dystrophie « cônes-bâtonnets ». Patiente de la figure 5. L'affection est liée au locus BBS1. L'évolution classique de la maculopathie des dystrophies « cônes-bâtonnets » se fait d'abord par une dépigmentation du pôle postérieur qui évolue ensuite vers une atrophie aréolaire centrale. En angiographie hyper clarté du pôle postérieur et aspect maculaire en œil de bœuf.

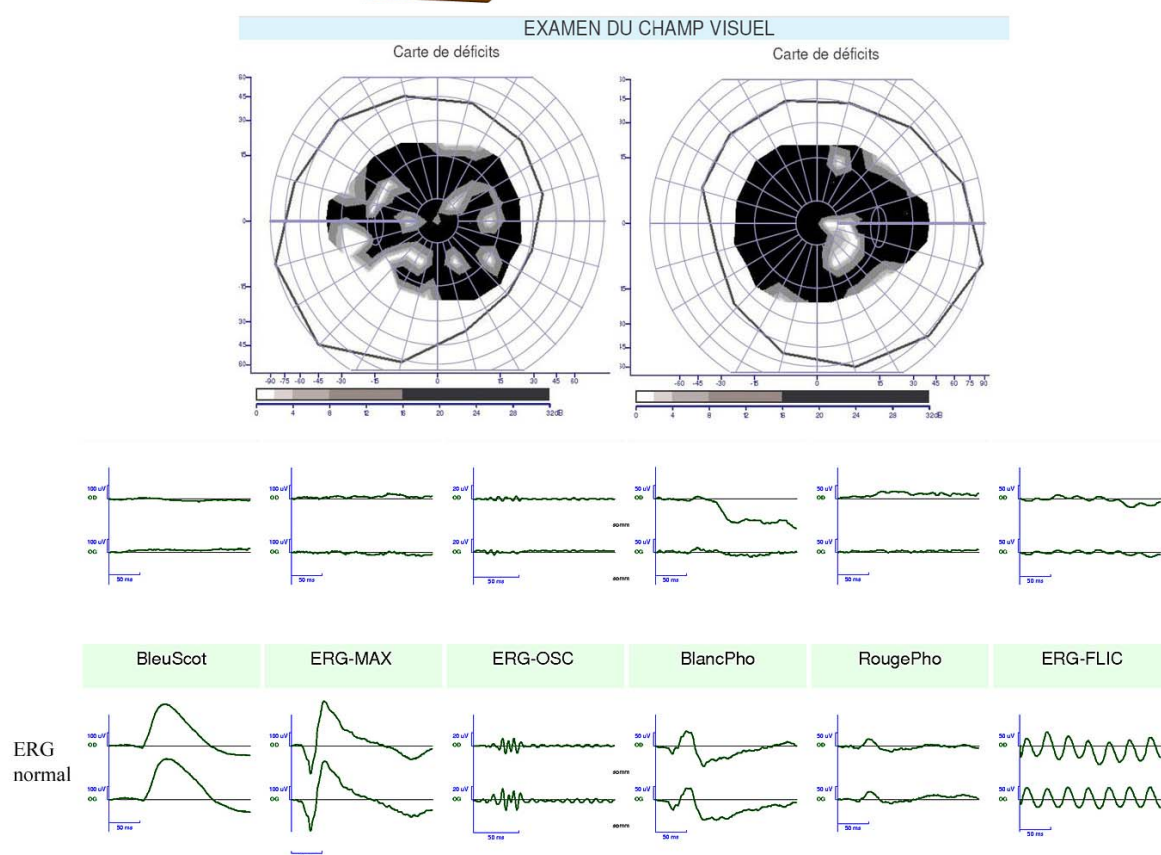


Fig. 15: Rétinopathie de type « cônes-bâtonnets » avec début d'atrophie aréolaire. BBS1. Patient de la fig. 1, il est ici à l'âge de 11 ans. L'acuité est encore à 2/10^{ème}. Il existe des reflets cellophaniens du pôle postérieur, la macula est le siège de 3 petites plages atrophiques dépigmentées non fusionnées. On ne trouve que quelques rares pigments isolés en périphérie. Le champ visuel central est très altéré et de type tubulaire et l'isoptère périphérique est rétréci de façon concentrique. A l'ERG, il persiste de très faibles réponses photopiques.

3.4. Examens fonctionnels

Il faut distinguer les dystrophies de type « bâtonnets-cônes » et les « cônes-bâtonnets ». Pour les « bâtonnets-cônes », la vision des couleurs peut être altérée d'axe bleu-jaune, mais avec l'évolution la dyschromatopsie devient majeure et sans axe bien défini. Pour les « cônes-bâtonnets », la vision des couleurs est altérée d'axe rouge-vert. Le champ visuel est altéré très précocement, dès l'âge de 7 ans, pour les deux types de dystrophies. On observe le plus souvent d'un scotome central annulaire respectant plus ou moins le point de fixation et plus ou moins homogène. L'isoptère périphérique se modifie également comme dans les rétinites pigmentaires non syndromiques et le rétrécissement global se termine par un champ tubulaire.

3.5. Apport de l'Electrophysiologie

L'ERG est anormal bien avant les modifications ophtalmoscopiques rétiniennes; c'est un élément essentiel au diagnostic. Pour la forme « bâtonnets-cônes », l'altération est d'emblée mixte et les potentiels diminuent très rapidement en quelques années (fig. 4, 11 et 15).

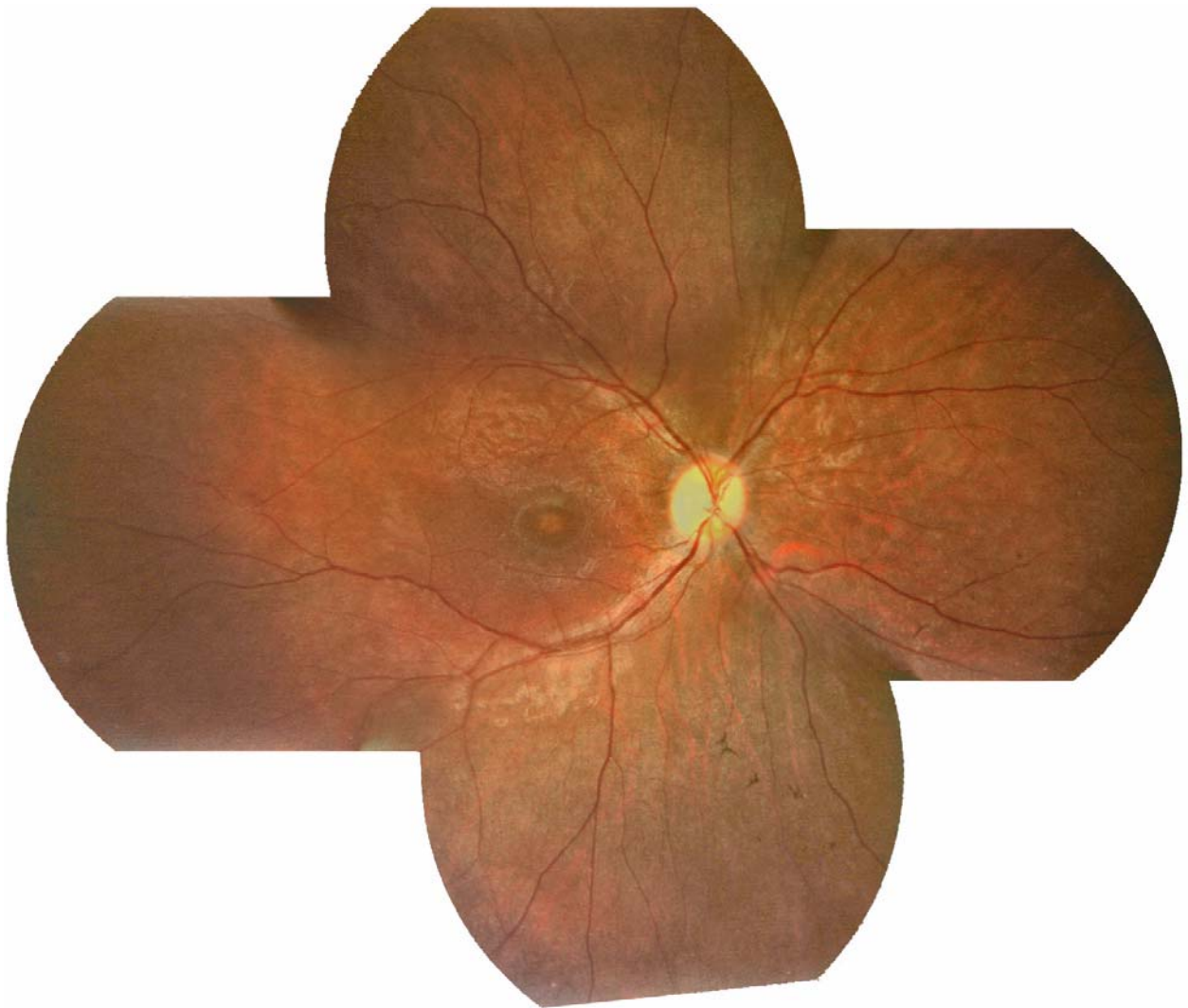


Fig. 16: Rétinopathie « cônes-bâtonnets » chez une patiente de 15 ans avec une acuité visuelle médiocre de 1,5/10^{ème} OD et 2/10^{ème} OG. Il existe une hexadactylie du pied gauche, un retard mental et une surcharge pondérale. L'ERG a une amplitude diminuée de 20% en photopique et le tracé n'est pas discernable en ambiance scotopique. Les vaisseaux sont rétrécis, la macula n'est pas encore atrophique mais remaniée avec une fovéola jaunâtre. Quelques pigments de forme ostéoblastique sont présents en nasal inférieur.

4. Evolution et pronostic visuel.

4.1. Pour la forme fruste de type dystrophie des cônes l'évolution est lente, ce qui laisse une acuité visuelle centrale utile et un champ périphérique fonctionnel pendant plusieurs décennies

4.2. Pour la rétinopathie de type « cônes-bâtonnets », à l'âge de 20 ans 75% des patients ont un handicap visuel majeur avec une acuité visuelle souvent réduite à la perception des mouvements de la main, pratiquement tous sont légalement aveugles à l'âge de 30 ans. Leur obésité est responsable de diabète non-insulino-dépendant et d'HTA.

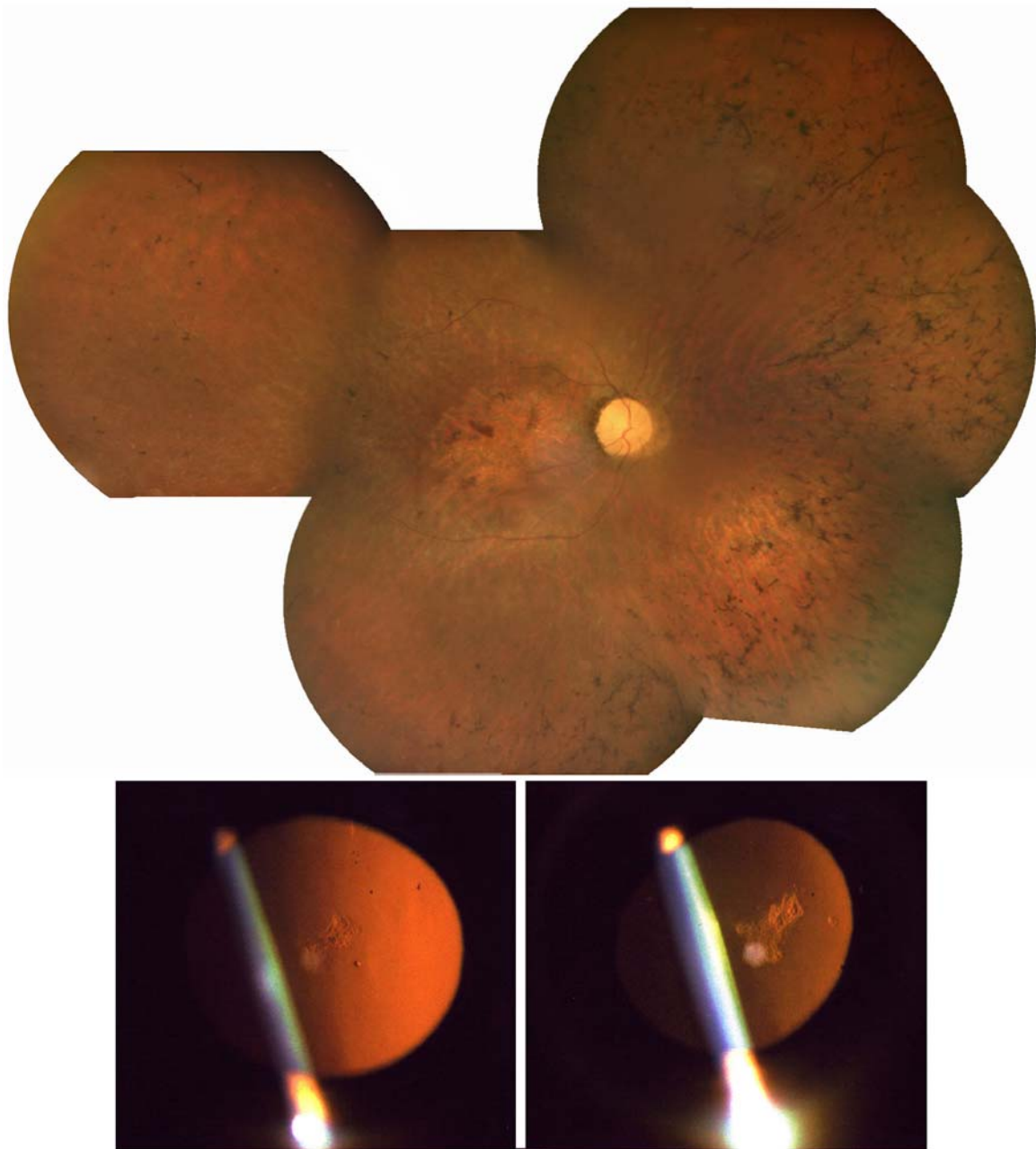


Fig. 17 : Stade terminal de la dystrophie « cônes-bâtonnets » Patiente de la fig.5 et 14. Nombreux pigments périphériques et large atrophie aréolaire centrale. L'acuité visuelle est inférieure à 1/40^{ème} ODG. La cataracte sous-capsulaire postérieure est ici peu marquée et n'intervient pas dans la baisse d'acuité visuelle.

5. Formes classique et formes atypiques

5.1. La forme classique comprend une dystrophie « cônes-bâtonnets », une hexadactylie, une obésité, un hypogonadisme masculin. Mais l'aspect peut varier considérablement d'un patient à l'autre, certains signes majeurs peuvent être absents de même qu'une variation d'expression peut être constatée dans une même fratrie (les très rares triallélismes en sont rarement responsables). Lorsque les signes sont incomplets les critères de diagnostic avec signes majeurs et signes mineurs combinés permettent de poser un premier diagnostic (table 1) que l'on peut confirmer par la biologie moléculaire.

5.2. La forme la moins fréquente, d'expression moins sévère et de type dystrophie des cônes (fig. 8, 9, 10, 11), se présente comme une dystrophie des cônes sans atteinte scotopique évidente et ce n'est qu'avec l'évolution qu'elle apparaît comme une dystrophie « cônes-bâtonnets »⁹.

5.3. Il ne fait aucun doute qu'il existe encore des patients où seule la rétinite pigmentaire a été diagnostiquée. Toute anomalie des extrémités, surcharge pondérale ou altération rénale doit faire envisager la maladie.

6. Diagnostic positif et diagnostic différentiel

6.1. Le diagnostic est fait sur la base de la clinique et des signes généraux associés (table 1) mais il doit confirmé, en particulier dans les cas douteux, par la recherche de la mutation responsable. Il n'existe aucun diagnostic biochimique. Pour un meilleur diagnostic, on peut utiliser la table de Beales où trois critères principaux et deux critères secondaires sont requis (Table1)^{4, 23}.

6.2. Idéalement, le diagnostic de la maladie devrait être pédiatrique. Plus le diagnostic est précoce, plus le conseil génétique est efficace. La recherche de signes associés dans toute dystrophie rétinienne précoce est nécessaire. Il faut insister sur l'interrogatoire qui doit être soigné de même que l'examen des mains et des pieds qui doit être fait « de visu » pour la recherche des anomalies a minima, des bourgeons ou des « cicatrices oubliées ». Le diagnostic peut être retardé lorsque les signes clés, surcharge pondérale et polydactylie, font défaut.

6.3. D'autres diagnostics doivent être envisagés lorsque le syndrome est incomplet et que les mutations ne sont pas retrouvées.

- le syndrome de Laurence-Moon qui fait partie du syndrome de Bardet Biedl mais avec ataxie et absence d'obésité ou de polydactylie.
- Le syndrome de McKusick Kaufman qui associe hydrohématocolpos, polydactylie et cardiopathie congénitale également très proche puisque le gène concerné dans cette maladie donne également des BBS.
- Le syndrome d'Alström qui associe rétinite pigmentaire, dyschromatopsie sévère, cardiomyopathie congestive, retard de développement, obésité, perte de l'audition et insulino-résistance.
- Le syndrome de Joubert associant dans la petite enfance respiration irrégulière, retard de développement, retard mental, hypotonie, apraxie oculomotrice, malformations cérébelleuses et cérébrales (hypoplasie du vermis ou agénésie), fibrose hépatique, polydactylie et anomalies endocriniennes.
- Le syndrome de Biemond 2. Syndrome proche du syndrome de Bardet Biedl avec rétinite pigmentaire apparaissant comme dans le syndrome de Bardet Biedl, retard mental, obésité, hypogonadisme,

polydactylie postaxiale et colobome de l'iris. Il existe également des anomalies génitales et une absence de caractères sexuels secondaires. Aucun gène n'a été localisé ou identifié pour ce syndrome.

6. Les complications

Au niveau oculaire la rétinopathie est sévère et invalidante et la cataracte est une complication précoce mais les véritables complications sont surtout systémiques et mettent parfois le pronostic vital en jeu en particulier l'insuffisance rénale.

Table 1 : Critères de Beales pour le diagnostic de Bardet-Biedl

Critères principaux	Rod-cone ou cone-rod dystrophie
	Polydactylie post-axiale
	Obésité
	Apprentissage difficile
	Hypogonadisme
	Anomalies rénales
Critères secondaires	Difficultés ou retard de langage
	Strabisme/cataracte/astigmatisme
	Brachydactylie/syndactylie
	Retard de développement
	Polyurie/polydipsie/néphrogénique diabète insipide
	Problèmes de comportement
	Ataxie/mauvaise coordination/Déséquilibre
	Spasticité légère en particulier des membres inférieurs
	Diabète sucré
	Dysharmonie dento-maxillaire / hypodontie / petites racines ou palais ogival
	Hypertrophie ventriculaire gauche/cardiopathie congénitale
	Fibrose hépatique
	Dysmorphie craniofaciale
	Maladie de Hirschsprung

7. Aspect thérapeutique

Il n'y a actuellement aucun de traitement spécifique pour la dystrophie rétinienne. Différentes prises en charge doivent être cependant envisagées telles que la psychothérapie, l'aide à l'amblyopie, le régime pour l'obésité, le traitement de l'hypercholestérolémie, du diabète, de l'hypertension artérielle et des complications cardiaques. La chirurgie doit être envisagée pour le traitement de la polydactylie, de l'hydrocolpos, de l'atrésie vaginale ou de l'hypospadias. La cataracte doit être opérée lorsqu'elle devient invalidante. La surveillance de la fonction rénale doit être systématique. L'insuffisance rénale pouvant conduire à la greffe de rein. Pour le conseil génétique, l'affection est en principe autosomique récessive mais ce peut être beaucoup plus compliqué en cas de triallélisme ¹⁶. Le diagnostic anténatal en biologie moléculaire est possible en cas de mutation causale déjà identifiée chez un autre membre de la famille. L'échographie peut permettre le dépistage de l'hexadactylie et des anomalies rénales, mais ces deux signes sont inconstants, soumis à des variations intrafamiliales et ne sont pas l'unique apanage du syndrome de Bardet-Biedl ¹⁹.

Ce qu'il faut retenir pour la maladie de Bardet Biedl

- Le BBS est une affection autosomique récessive qui entre dans le cadre des ciliopathies.
- Les protéines mutées interviennent dans le corps basal des cellules ciliées.
- Les altérations extra oculaires de l'affection ne sont pas toujours évidentes.
- La dystrophie rétinienne est constante le plus souvent sévère et d'apparition précoce.
- La complication la plus sévère est l'insuffisance rénale
- Les traitements sont actuellement de type symptomatique.
- L'hexadactylie doit être précocement opérée.

Bibliographie:

- 1) Ammann, F. : Investigations cliniques et génétiques sur le syndrome de Bardet-Biedl en Suisse. J. Genet. Hum. 18 (suppl.): 1-310, 1970.
- 2) Bardet G. Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). Paris: Thesis; 1920.
- 3) Beales, P. L.; Warner, A. M.; Hitman, G. A.; Thakker, R.; Flinter, F. A. : Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. J. Med. Genet. 34: 92-98, 1997.
- 4) Beales, P. L.; Elcioglu, N.; Woolf, A. S.; Parker, D.; Flinter, F. A. : New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J. Med. Genet. 36: 437-446, 1999
- 5) Beales PL, Reid HA, Griffiths MH, Maher ER, Flinter FA, Woolf AS. Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1977-85
- 6) Biedl A. Ein geschwisterpaar mit adiposo-geneiteler dystrophie. Dtsch Med Wochenschr 1922;48:1630.
- 7) Borsotti I. Famiglia con degenerazione maculare e polidattilia. Sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl frustra) Atti Congr.Soc. Oftal. Ital. 121-133, 1939 Ref. Zbl. Ces. Ophthal. 4- :460, 1941.
- 8) Croft JB, Swift M. Obesity, hypertension, and renal disease in relatives of Bardet-Biedl syndrome sibs. Am J Med Genet. 1990 May;36(1):37-42.
- 9) Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossee M, Perrin-Schmitt F, Brandt C, et al. Update on Bardet-Biedl syndrome. J Fr Ophtalmol 2005;28:106-12.
- 10) Laurence, J. Z.; Moon, R. C. : Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family and accompanied by general imperfection of development. Ophthalm. Rev. 2: 32-41, 1866.
- 11) Moore, S. J.; Green, J. S.; Fan, Y.; Bhogal, A. K.; Dicks, E.; Fernandez, B. A.; Stefanelli, M.; Murphy, C.; Cramer, B. C.; Dean, J. C. S.; Beales, P. L.; Katsanis, N.; Bassett, A. S.; Davidson, W. S.; Parfrey, P. S. : Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. Am. J. Med. Genet. 132A: 352-360, 2005.
- 12) Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, Héon E. Retinal morphology in patients with BBS1 and BBS10 related Bardet-Biedl Syndrome evaluated by Fourier-domain optical coherence tomography. Vision Res. 2008 Feb;48(3):392-9. Epub 2007 Nov 5.
- 13) Klein D, Ammann F. The syndrome of Laurence-Moon-Bardet-Biedl and allied diseases in Switzerland: clinical, genetic and epidemiological studies. J Neurol Sci 1969;9:479-513.
- 14) Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. Science 2001;293:2256-9.
- 15) Katsanis, N.; Bassett, A. S.; Davidson, W. S; Parfrey, P. S. : Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. Am. J. Med. Genet. 132A: 352-360, 2005.
- 16) Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. Prog Retin Eye Res. 2011 Jul;30(4):258-74
- 17) Philip-Sarles N, Malformations congénitales de la main et génétique Chirurgie de la Main Volume 27, Supplément 1, December 2008 : S7-20.
- 18) Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. [Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. J Fr Ophtalmol. 1991;14(3):153-64.
- 19) Riise R, Andréasson S, Borgström MK, Wright AF, Tommerup N, Rosenberg T, Tornqvist K. Intrafamilial variation of the phenotype in Bardet-Biedl syndrome. Br J Ophthalmol. 1997 May;81(5):378-85. Erratum in: Br J Ophthalmol 1997 Aug;81(8):711.
- 20) Rooryck C, Lacombe D. Bardet-Biedl syndrome Ann Endocrinol (Paris). 2008 Dec;69(6):463-71. Epub 2008 Nov 18.
- 21) Runge P, Calver D, Marshall J and Taylor D Histopathology of mitochondrial cytopathy and the Laurence-Moon-Biedl syndrome. British Journal of Ophthalmology 1986;70:782-796
- 22) Schachat, A. P.; Maumenee, I. H. : The Bardet-Biedl syndrome and related disorders. Arch. Ophthalm. 100: 285-288, 1982.
- 23) Solis-Cohen, S.; Weiss, E. : Dystrophia adiposogenitalis with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency: the Laurence-Biedl syndrome. Am. J. Med. Sci. 169: 489-505, 1925.
- 24) Waters A.M., Beales P.L.: Bardet-Biedl Syndrome. In: Pagon R.A., Bird T.C., Dolan C.R., Stephens K. editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2003 Jul 14 [updated 2009 Oct 13].